AUS DEM HYGIENISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT BASEL
(VORSTEHER: PROF. DR. R. DOERR)

DIE ANAPHYLAXIE GEGEN ERYTHROCYTEN-SUSPENSIONEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

G. FISCHER
REINACH (AARGAU)

VERÖFFENTLICHT IN ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE, BAND 103

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1924

Von der medizinischen Fakultät genehmigt
auf Antrag von Herrn Professor R. Doerr

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Frage, ob Zellen (Spermatozoen, Erythrocyten, Bakterien) als Anaphylaktogene fungieren können, bietet ein über den Rahmen dieses Spezialthemas weit hinausgehendes Interesse. Der sichere Nachweis einer Anaphylaxie gegen zellige Elemente und ein tieferer Einblick in ihren Mechanismus würde nicht nur zahlreiche Probleme der menschlichen Pathologie (Vorgänge bei Infektionskrankheiten, Zufälle bei Bluttransfusionen, gewisse Formen der Idiosynkrasie usw.) einer befriedigenden Lösung annähern, sondern könnte auch einen mächtigen Einfluß auf die Vorstellungen ausüben, die man sich über das Wesen der Überempfindlichkeit gegen ungeformte (kolloidal gelöste) Eiweißkörper zu bilden hat. In der letztgenannten Beziehung lag bisher, wie bekannt, die Sache so, daß zwei Theorien einander gegenüberstanden. Die eine dieser Theorien nimmt an, daß der anaphylaktische Schock letzten Endes darauf beruht, daß ein Eiweißantigen und sein zugehöriger Antikörper in der Blutbahn (mit oder ohne Beteiligung normaler Bestandteile des Blutes) abreagieren, daß also ein rein humoraler Vorgang für die beobachteten krankhaften Störungen verantwortlich zu machen ist. Die andere behauptet dagegen, daß nicht die Antigen-Antikörper-Reaktion als solche den Organismus schädigt, sondern nur die Lokalisation der einen Reaktionskomponente (des Antikörpers) in bestimmten Gewebsparenchymen und der dadurch bedingte zellständige Reaktionsablauf. Die Mehrzahl der Forscher hat sich auf Grund einer ansehnlichen Reihe von Beobachtungen und Versuchsergebnissen dieser zweiten Hypothese, die man auch kurz als „celluläre Theorie" der Anaphylaxie bezeichnen kann, angeschlossen.

Auf den ersten Blick erscheint nun die Existenz einer echten Anaphylaxie gegen zellige Eiweißantigene mit der Lehre, daß der Antikörper an den Geweben des reagierenden Tieres oder Menschen fixiert sein muß, nicht recht vereinbar. Wie *Doerr* (*Weichardts* Ergebnisse der Hygiene, Bd. V, 1921, S. 139) auseinandergesetzt hat, kann man sich zwar vorstellen, daß eine *Sensibilisierung* durch Zellen erfolgt, da

eine langsame Lösung derselben hierbei nicht hinderlich sein würde; der *Schock* aber ist ein nach ganz kurzer Latenz (Sekunden oder wenigen Minuten) einsetzender und rasch ablaufender Vorgang, und es bleibt daher zunächst unverständlich, wie derselbe durch intakte, von ihren Membranen eingehüllte Zellen ausgelöst werden soll, da das in denselben eingeschlossene antigene Eiweiß mit dem an die Gewebe geketteten Antikörper nicht in Kontakt treten kann.

Mit der humoralen Auffassung würde sich hingegen der tatsächliche Nachweis einer Anaphylaxie gegen intakte Zellen ganz gut vertragen. Sie setzt eben nur das Vorhandensein von freiem, zirkulierendem Antikörper voraus; dieser kann aber mit intravenös reinjizierten antigenen Zellen natürlich jederzeit reagieren und wird von denselben bei der Temperatur des Warmblüters zweifellos sehr rasch gebunden, so daß die rein zeitliche Prämisse für einen Schocktod erfüllt erscheint. Warum die Bindung des Antikörpers an das reinjizierte Zellmaterial zum Schock und zum Exitus führen soll, braucht dabei zunächst nicht erörtert zu werden; von prinzipieller Bedeutung wäre in dem hier betrachteten Zusammenhang bloß die Erwägung, daß das Zustandekommen der schockauslösenden Antigen-Antikörper-Reaktion von der Form des Antigens (Eiweißsol oder Zelle) unabhängig wird, sobald man sich den Antikörper frei beweglich und im Reaktionsmilieu gelöst denkt.

Mit diesen Ausführungen soll selbstverständlich nicht gesagt sein, daß *die bloße Existenz* einer Anaphylaxie gegen geformte, zellige Antigene notwendigerweise die Verwerfung der cellulären Theorie nach sich ziehen würde. Eine derartige definitive Stellungnahme könnte wohl erst erfolgen, wenn das genannte Phänomen nicht nur festgestellt wird, sondern wenn seine genauere Analyse Aufschlüsse liefert, welche die Lehre von dem in den Erfolgsorganen lokalisierten Antikörper trotz aller bisher beigebrachten Argumente als unhaltbar erscheinen lassen. Uns kam es hier nur darauf an, auf eine der *möglichen* Konsequenzen der intensiveren Bearbeitung des Problems hinzuweisen und damit die relative Ausführlichkeit zu rechtfertigen, mit welcher in dieser Mitteilung Experimente wiedergegeben und diskutiert werden, die sich auf ein Gebiet von scheinbar untergeordneter Wichtigkeit beziehen, nämlich auf die *spezifische Anaphylaxie gegen Suspensionen artfremder Erythrocyten*. Es waren naheliegende technische Gründe, die uns veranlaßten, gerade diese Zellart auf ihre anaphylaktogenen Fähigkeiten zu prüfen; abgesehen davon liegen über die Erythrocytenanaphylaxie bereits umfangreichere Untersuchungen in der Literatur vor, deren Ergebnisse sich bei der Wahl der Versuchsanordnungen mit Vorteil verwerten ließen. Übrigens darf man es als möglich, wenn auch durchaus nicht als sicher hinstellen, daß die für Erythrocyten ermittelten

Gesetzmäßigkeiten auch für Zellen von anderem Bau und anderer Funktion (Spermatozoen, Leukocyten, fixe Organzellen, Bakterien, Pflanzenpollen usw.) Giltigkeit besitzen.

Bei der Inangriffnahme von experimentellen Studien über die Erythrocytenanaphylaxie wird man alsbald gewahr, daß ein unumstrittenes Fundament von Tatsachen vorläufig vollständig fehlt. Eine kurze Übersicht über die Angaben der einzelnen Autoren, welche sich mit der Angelegenheit befaßt haben, mag an dieser Stelle Platz finden, um zu zeigen, daß sich die bestehenden Widersprüche nicht nur auf nebensächliche Details und auf die Interpretation der erzielten Resultate beschränken, sondern daß nicht einmal darüber Einigkeit herrscht, ob und unter welchen Bedingungen der aktiv und der passiv anaphylaktische Grundversuch ein positives Ergebnis (letal verlaufenden Schock mit typischem Obduktionsbefund) liefert, wenn man artfremde Erythrocyten als präparierendes und schockauslösendes Antigen benutzt.

Doerr und *Moldovan* präparierten Meerschweinchen intraperitoneal mit einem Immunserum, das durch Immunisierung eines Kaninchens mit Hammelerythrocyten gewonnen worden war und einen hämolytischen Amboceptor vom Titer 1 : 1000 enthielt. Die passiv präparierende Dosis des Serums wurde mit 1,5 ccm bemessen. Nach 24 Stunden wurden die Meerschweinchen mit fallenden Mengen einer 50proz. Hammelerythrocytensuspension intravenös injiziert; 0,02—1,0 ccm dieser Suspension bewirkten akuten Schocktod, 0,002—0,01 ccm schwere bis schwerste, aber in Genesung übergehende Symptome. Die überlebenden Tiere erwiesen sich als desensibilisiert („antianaphylaktisch"), d. h. sie vertrugen die neuerliche intravenöse Injektion der für sensibilisierte, aber noch nicht reinjizierte Merschweinchen sicher tödlichen Dosis von Hammelerythrocyten entweder reaktionslos oder doch unter wesentlich abgeschwächten Erscheinungen. *Doerr* und *Moldovan* überzeugten sich ferner, daß die gleichzeitige Injektion des Immunserums in die eine und der Erythrocytensuspension in die andere Jugularvene beim Meerschweinchen keinen Schock auslöst, und daß auch die Injektion von Gemischen erfolglos bleibt, gleichgiltig, ob man den Eintritt der Hämolyse vor der Injektion abwartet oder nicht. Sie betonen ausdrücklich, daß sich somit das Meerschweinchen bei der Anaphylaxie gegen artfremde Erythrocyten genau so verhält wie bei der Anaphylaxie gegen artfremde Serumproteine, und daß vor allem das Gelingen passiv anaphylaktischer Experimente an den Ablauf einer Latenzperiode gebunden ist.

Cecchini und *Meda* gelangten dagegen mit einer analogen Versuchsanordnung in 23 Einzelexperimenten zu einem völlig negativen Ergebnis; es gelang ihnen in keinem einzigen Falle bei heterolog passiv präparierten Meerschweinchen durch intravenöse Injektion der sorgfältig gewaschenen Erythrocyten typischen akuten Schock hervorzurufen. Nur eines der Tiere verendete 2 Minuten nach der Injektion; in dem betreffenden Protokoll findet sich aber die Notiz: „Sektion: *Embolie*." Die zur passiven Präparierung verwendeten Immunsera stammten von Kaninchen, die mit Hammel-[1]), Rinder- und Menschenerythrocyten behandelt worden waren,

[1]) Warum *Cecchini* und *Meda* bei 11 von ihren 23 Einzelexperimenten gerade einen und denselben „Hammelblutamboceptor" unter geringfügiger Variation der sonstigen Versuchsanordnung benützt haben, ist nicht verständlich, da *Doerr* und *Pick* schon viel früher darauf aufmerksam gemacht haben, daß sich Anti-

und wurden den Meerschweinchen in Mengen von 0,5—2,0 ccm intraperitoneal eingespritzt; sie hatten zum Teil einen recht hohen hämolytischen Titer, der beim Antihammelerythrocytenserum sogar 0,00004 ccm betrug, für die anderen Sera mit 0,001 resp. 0,004 angegeben wird. Das Intervall zwischen präparierender und auslösender Injektion belief sich auf 24 Stunden; bei der auslösenden Injektion wurden zum Teil sehr beträchtliche Mengen von Erythrocyten in die Blutbahn gebracht (1,0—2,0 ccm der konzentrierten Suspensionen), worauf es wohl zurückzuführen ist, daß die Meerschweinchen zwar keine eigentlichen anaphylaktischen Erscheinungen zeigten, aber in einen eigentümlichen, innerhalb weniger Minuten wieder zurückgehenden Zustand gerieten, der als eine meist mit Lähmungen der Extremitäten verbundene Atonie beschrieben wird.

Cecchini und *Meda* bezeichnen die von ihnen benutzten Kaninchenimmunsera stets als „Amboceptoren" und meinen damit offenbar hämolytische Amboceptoren, wie aus ihren Ausführungen klar hervorgeht. Dazu wäre zweierlei zu bemerken. Unter „Amboceptoren" versteht man in der Immunologie amboceptorhaltige Immunsera, die ihres Komplementgehaltes durch die bekannte Prozedur des Inaktivierens beraubt, dabei aber auch in anderer Beziehung verändert worden sind. Es wäre nun wichtig zu erfahren, ob die genannten Autoren ihre hämolytischen Immunsera tatsächlich inaktiviert haben; das von *Doerr* und *Moldovan* verwendete Hammelhämolysin war jedenfalls *nicht* inaktiviert, da es die zugehörigen Blutkörperchen in vitro zu lösen vermochte. Es ist nicht ausgeschlossen, daß der auffallende Gegensatz der Versuchsergebnisse auf dieser differenten Behandlung der Sera, die zur passiven Sensibilisierung gedient hatten, beruht. Zweitens erscheint es *heute* nicht mehr zulässig, ein durch Immunisierung von Kaninchen mit artfremden Erythrocyten gewonnenes Antiserum kurzerhand einen hämolytischen Amboceptor zu nennen und es ausschließlich unter dem durch diese Bezeichnung präjudizierten Gesichtswinkel zu betrachten — es wäre denn, daß die gewählte Fragestellung die Berücksichtigung anderer Wirkungsqualitäten überflüssig macht. Diese Bedingung trifft aber für das Studium der Erythrocytenanaphylaxie nicht zu. Es soll zunächst aus gewissen Gründen ganz davon abgesehen werden, daß die Erythrocytensuspensionen, die man durch Waschen von Citratblut oder defibriniertem Blut erhält, nicht nur aus Erythrocyten, sondern auch aus Leukocyten und aus Blutplättchen oder Zerfallsprodukten derselben bestehen, und daß diese beiden Formelemente spezifische Antigenfunktionen entfalten, durch welche sie sich voneinander, wie auch von den Antigenen der Erythrocyten und des Blutplasmas unterscheiden (vgl. z. B. *Ilenne*, woselbst auch die Literatur über Plättchen als Antigene referiert wird). Selbst wenn man in den Erythrocyten den allein maßgebenden Bestandteil der auf die übliche Weise hergestellten Suspensionen sieht,

---

hammelerythrocytensera zur heterologen passiven Präparierung von Meerschweinchen in den meisten Fällen nicht eignen, weil sie oft nur Antikörper gegen das *Forssman*sche Antigen enthalten, welche durch die Gewebszellen des Meerschweinchens abgesättigt werden. Wenn *Cecchini* und *Meda* die Wahl eines „Hammelamboceptors" gerade damit zu motivieren versuchen, daß dieser Antikörper „für die Meerschweinchen eine besondere Affinität hat und also besonders leicht ‚sessil' im Sinne der entsprechenden Theorie der Anaphylaxie werden müßte", so braucht wohl nicht auseinandergesetzt zu werden, daß diese Begründung abzuweisen ist, weil sie auf der Vertauschung zweier völlig disparater Begriffe beruht. Der Antikörper gegen das *Forssman*sche Antigen geht an die Meerschweinchengewebe heran, weil er sich mit dem in ihnen enthaltenen *Forssman*schen Antigen verbindet; er wird hierbei neutralisiert und selbstverständlich reaktionsunfähig. Die celluläre Theorie der Anaphylaxie nimmt dagegen an, daß reaktionsfähige, nicht abgesättigte Antikörper zellständig sein oder zellständig werden können.

kann man ihre Antisera — soweit anaphylaktische Versuchsanordnungen in Betracht kommen — nicht mehr dadurch erschöpfend charakterisieren, daß man ihren hämolytischen Titer bestimmt. Die hämolytischen Amboceptoren richten sich bekanntlich nur gegen ein in den *hämoglobinfreien Stromata* vorhandenes Antigen. In dem Zeitraum, der zwischen der Arbeit von *Doerr* und *Moldovan* und jener von *Cecchini* und *Meda* liegt (1910—1924), sind aber Mitteilungen erschienen, welche keinen Zweifel bestehen lassen, daß auch dem Hämoglobin antigene, und zwar spezifische Fähigkeiten zugestanden werden müssen. Wie schon früher *Leblanc, Ide, Demees, Klein, Leers* u. a., konnten neuerdings auch *Bradley* und *Sansum, Higashi, Hektoen* und *Schulhof, Heidelberger* und *Landsteiner* durch Immunisierung mit Hämoglobin präcipitierende Sera gewinnen, welche einen ziemlich hohen Grad von Artspezifität aufwiesen und — wenigstens zum Teile — auch für Hämoglobin spezifisch waren, indem sie mit anderen Antigenen der gleichen Blutart nicht oder nur in minimalem Grade reagierten; so wirkten die Antisera von *Demees, Higashi, Heidelberger* und *Landsteiner* auf korrespondierende Erythrocyten fast gar nicht mehr lösend und gaben mit den zugehörigen Serumproteinen keine oder nur spurweise Präcipitation. *Higashi* vermochte ferner — was speziell für die „Erythrocytenanaphylaxie" in die Wagschale fällt — an Meerschweinchen anaphylaktische Versuche mit positivem Resultat auszuführen, wenn er seine aus Hunde- und Pferdeerythrocyten hergestellten und durch Umkrystallisieren gereinigten Hb.-Präparate als Anaphylaktogene benutzte. Wenn somit *Cecchini* und *Meda* konstatieren, daß 3 Antisera von Kaninchen, obwohl sie hämolytische Amboceptoren enthielten, nicht imstande waren, Meerschweinchen passiv gegen die intravenöse Reinjektion der betreffenden Erythrocytensuspensionen zu sensibilisieren, so berechtigt das nicht zu der Aussage, daß es keine passiv übertragbare Erythrocytenanaphylaxie gibt. Liegen überdies positive Befunde, wie die von *Doerr* und *Moldovan* vor, so ist nur der Schluß erlaubt, daß die von *Cecchini* und *Meda* verwendeten Antisera kein passives Präparierungsvermögen besaßen, daß also die in vitro titrierbaren hämolytischen Amboceptoren wahrscheinlich keinen Zustand der Überempfindlichkeit gegen die Blutkörperchen, auf die sie eingestellt sind, erzeugen können.

Ähnlichen Gegensätzen begegnet man auch in den Angaben jener Autoren, welche an Meerschweinchen *aktiv anaphylaktische Versuche* mit artfremden Blutkörperchen angestellt haben. *Thomsen*, der auf die Befreiung der Erythrocyten vom anhaftenden Serum besondere Sorgfalt verwandte, konnte nie typisch anaphylaktische Erscheinungen beobachten, wenn er sowohl für die Sensibilisierung als für die Reinjektion *Blutkörperchenaufschwemmungen* benutzte. Dagegen stellten sich charakteristische Symptome ein, und der Exitus erfolgte nach 20 bis 80 Minuten, wenn die mit Erythrocyten sensibilisierten Tiere mit *gelösten Blutkörperchen* oder mit einem aus denselben dargestellten *Hämoglobinpräparat* reinjiziert wurden. *Thomsen* hat die Reinjektion stets intraperitoneal ausgeführt[1]) und will daher die Differenz zwischen gelösten und ungelösten Blutkörperchen so erklären, daß die letzteren in der Bauchhöhle nur langsam in Lösung gehen, so

[1]) *Schiff* und *Moore* haben diesen Umstand offenbar völlig übersehen, da sie bei der Besprechung der Versuche von *Thomsen* ausstellig bemerken, dieser Autor hätte „nicht das strenge Kriterium des akuten Todes verwendet, sondern auch den Tod nach einer Reihe von Stunden", und selbst diese Spättode wären nur nach sehr hohen Reinjektionsdosen eingetreten. Diese Kritik wäre nur gerechtfertigt, wenn *Thomsen* intravenös reinjiziert hätte; bei der intraperitonealen Probe sind große Dosen notwendig, und diese bewirken (auch bei maximal sensibilisierten Meerschweinchen) nicht mehr als Exitus in $^1/_2$—2 Stunden (vgl. *Doerr*, Allergie und Anaphylaxie in Kolle-Wassermanns Handbuch, 2. Aufl., 2. Band, S. 985).

daß das schockauslösende Antigen ganz allmählich frei und reaktionsfähig wird; es soll somit infolge der auf einen längeren Zeitraum verteilten Absättigung des Antikörpers eine Desensibilisierung unter Vermeidung von Schockphänomenen stattfinden. Als wirksames Anaphylaktogen betrachtet nämlich *Thomsen das Hämoglobin;* dieses kann natürlich bei der intraperitonealen Reinjektion nur dann sofort in Aktion treten, wenn es im gelösten Zustande einverleibt wird, während es für die Sensibilisierung und für die Desensibilisierung irrelevant sein muß, ob man Hämoglobinlösungen oder intakte Erythrocyten parenteral zuführt. Wichtig ist, daß *Thomsen* in seinen Versuchen die anaphylaktogenen Funktionen der Serumproteine von jenen der Erythrocyten zu differenzieren vermochte. Mit Serum präparierte Meerschweinchen waren für die homologen (gelösten) Blutkörperchen nicht überempfindlich, und ebensowenig reagierten mit Erythrocyten sensibilisierte Tiere auf Reinjektionen von homologem Serum. Auch ließen sich Meerschweinchen, die gegen Serum anaphylaktisch waren, durch Injektion der zugehörigen Blutkörperchen nicht desensibilisieren und umgekehrt. Angesichts dieser durch eine große Zahl von Versuchsprotokollen belegten Aussagen *Thomsens* geht es nicht an, die mit Blutkörperchen erzielten Ergebnisse als Serumüberempfindlichkeit zu deuten und auf die Serumspuren zu beziehen, die bekanntlich auch wiederholt und mit großen Mengen Kochsalzlösung gewaschenen Erythrocyten noch immer anhaften; dieser Standpunkt läßt sich höchstens gegenüber den Arbeiten von *Pfeiffer* sowie *Pfeiffer* und *Mita* vertreten (*Doerr*, Kolle-Wassermanns Handb., 2. Aufl., 2. Band).

Schiff und *Moore* sensibilisierten Meerschweinchen durch subcutane Injektion von 7 mal mit dem 50fachen Volumen Kochsalzlösung gewaschenen Erythrocyten; von 2 Einzelexperimenten abgesehen erhielt jedes Tier nur *eine einzige Einspritzung* von meist 0,1 ccm der 100proz. Blutkörperchenaufschwemmung. Die Reinjektion wurde fast immer schon nach 13—17 Tagen, und zwar *intravenös*, ausgeführt; an Reinjektionsmaterial verwendeten *Schiff* und *Moore* dieselben Suspensionen und variierten die Dosis innerhalb weiter Grenzen (0,001—1,0, ja 5,0 ccm, bezogen auf Vollblut). 30 Meerschweinchen wurden mit Hammel-, 19 mit Rinder- und 14 mit Menschenblutkörperchen präpariert; von diesen 63 Tieren reagierten bei der Probe 7 (11%) mit typischem akuten Schocktod. Ob die gegen Erythrocytensuspensionen anaphylaktischen Meerschweinchen nicht auch gegen das homologe Serum überempfindlich waren, haben *Schiff* und *Moore* nicht untersucht. Daß sich Meerschweinchen so leicht und regelmäßig mit Serumeiweiß sensibilisieren lassen, während eine Anaphylaxie gegen Blutkörperchenaufschwemmungen nur in 11% der Versuche zustande kam, wollten *Schiff* und *Moore* auf Verschiedenheiten der Antikörperbildung beziehen; sie hielten es für möglich, daß die Differenzen zwischen Serum- und Blutkörperchenanaphylaxie ausgeglichen werden können, wenn man für Erythrocytenantigene einen anderen Präparierungsmodus wählt, sahen sich aber nicht veranlaßt, dieser Frage experimentell näherzutreten.

Die auffallende Inkonstanz der positiven Resultate, die mit nichtgelösten Erythrocyten erzielt wurden, bewog *Doerr* zu Zweifeln, ob es sich bei den an den reagierenden Tieren beobachteten Erscheinungen überhaupt um echte Anaphylaxie handle. Bei der Immunisierung mit Blutkörperchen können neben Hämolysinen auch *Hämagglutinine* entstehen; reinjiziert man dann die betreffenden Blutzellen intravenös, so kann die intravasale Verklumpung derselben zu Embolien, Thrombosen und auch zum Schocktod mit sekundärer Lungenblähung führen. *Doerr* war hierbei auch durch Experimente von *Zinsser* und *Parker* beeinflußt, aus denen hervorging, daß Bakterienzellen entweder gelöst oder extrahiert werden müssen, wenn sie den Uterus spezifisch präparierter Meerschweinchen zur Kontraktion bringen sollen. Dieser Umstand mußte in der Tat im Vereine mit der von *Thomsen*

konstatierten Wirksamkeit gelöster und der Unwirksamkeit ungelöster Erythrocyten den Gedanken nahelegen, daß eine schockartige Reaktion, wenn sie nach der Reinjektion ungelöster Blutkörperchen ab und zu eintritt, nicht auf einem anaphylaktischen Mechanismus, sondern auf einem davon verschiedenen Vorgang beruhen dürfte. Allerdings betont *Doerr* ausdrücklich, daß *Coca* den entgegengesetzten Standpunkt vertritt. *Coca* prüfte die Wegsamkeit der Lungengefäße im anaphylaktischen Schock des Kaninchens und konstatierte dieselben Verhältnisse, gleichgültig, ob der Schock durch intravenöse Injektion von gelöstem Protein oder von Erythrocyten ausgelöst wurde. Die Forderung von *Doerr*, am isolierten Uterus spezifisch präparierter Meerschweinchen Versuche mit Erythrocytensuspensionen anzustellen, wurde bisher leider nicht erfüllt, so daß es unentschieden bleibt, ob die von *Zinsser* und *Parker* für die Bakterienanaphylaxie ermittelten Gesetze auch für die Anaphylaxie gegen Blutkörperchen gelten oder nicht.

Dagegen wurden die aktiv anaphylaktischen Experimente mit Erythrocytensuspensionen von *Moldovan*, *Zolog* und *Tirica* erneut aufgenommen. Diese Autoren sensibilisierten Meerschweinchen mit mindestens 0,2 ccm sorgfältigst gewaschener *Pferdeerythrocyten (einer bisher noch nicht verwendeten Blutkörperchenart)* subcutan und reinjizierten nach einem Intervall von wenigstens 14 Tagen 0,01—0,1 ccm derselben Suspensionen intravenös; die Tiere verendeten regelmäßig im typischen akuten Schock und die Sektion ergab auch die charakteristische Lungenblähung. Oft waren allerdings die Lungen nicht nur gebläht, sondern auch ödematös und von Infarkten durchsetzt, Veränderungen, die jedoch nach Ansicht der genannten Autoren nicht als Todesursache betrachtet werden konnten. Wurden nicht Pferde-, sondern *Rindererythrocyten* als Antigen benutzt, *so genügte eine einzige präparierende Injektion nicht*, um die Tiere maximal überempfindlich zu machen, hierzu waren vielmehr *3 subcutane, intraperitoneale oder intravenöse Einspritzungen in Zwischenräumen von je 5 Tagen erforderlich.* Dann aber vermochte die intravenöse Reinjektion (8—10 Tage nach der letzten präparierenden Einspritzung mit 0,005 bis 0,01 ccm ausgeführt) konstant den akuten Schocktod auszulösen. Nach *Moldovan*, *Zolog* und *Tirica* läßt sich die Überempfindlichkeit gegen artfremde Erythrocyten auch passiv übertragen; die in Aussicht gestellte Veröffentlichung der einschlägigen Versuchsprotokolle ist indes unseres Wissens noch nicht erfolgt. Endlich wird noch hervorgehoben, daß mit Pferdeerythrocyten sensibilisierte Meerschweinchen auf die intravenöse Reinjektion von 0,1 ccm Pferdeserum gar nicht reagierten, daß also der erzeugte hypersensible Zustand nicht als bloße Serumüberempfindlichkeit aufzufassen war. *Moldovan*, *Zolog* und *Tirica* ziehen aus ihren Experimenten den Schluß, daß es eine echte Anaphylaxie gegen rote Blutkörperchen gibt und daß dieselbe beim Meerschweinchen leicht und regelmäßig hervorgerufen werden kann. Nach ihrer Ansicht muß es sich hier um eine Wirkung der humoralen, im Blute des Versuchstieres zirkulierenden Antikörper auf das reinjizierte, in den Blutzellen enthaltene Antigen handeln. Sie unterscheiden daher beim Meerschweinchen *2 voneinander verschiedene Formen der Anaphylaxie: die Anaphylaxie gegen gelöste Antigene*, in welchem Falle der Antikörper an Zellen fixiert sein muß, und *die Anaphylaxie gegen Zellen*, die das Vorhandensein von gelöstem (freiem) Antikörper zur Voraussetzung hat. Durch die Existenz des zweiten Reaktionsmechanismus würde sich das Meerschweinchen in seinem Verhalten gegen anaphylaktische Antigene dem Kaninchen nähern. Ob diese Folgerungen in ihrer Totalität aufrechtzuerhalten sind, könnte sich jedoch erst aus einer genaueren Analyse der Blutkörperchenanaphylaxie ergeben. Vorderhand stehen *3 Behauptungen* einander gegenüber, deren Gegensätzlichkeit nur durch die besonderen experimentellen Bedingungen, die zu ihrer Formulierung führten, einigermaßen überbrückt wird:

1. Durch ungelöste Blutkörperchen können anaphylaktische Reaktionen überhaupt nicht ausgelöst werden (*Thomsen*, Intraperitoneale Reinjektion).

2. Aktiv anaphylaktische Versuche am Meerschweinchen geben auch bei Verwendung ungelöster Erythrocyten positive Resultate, aber nur in 11% der Fälle (*Schiff* und *Moore*, Einmalige subcutane Sensibilisierung, intravenöse Reinjektion). Eine passive Übertragung der Anaphylaxie vom Kaninchen auf das Meerschweinchen ist nicht möglich (*Cecchini* und *Meda*).

3. Meerschweinchen lassen sich regelmäßig gegen die intravenöse Reinjektion gewaschener (ungelöster) Blutkörperchen aktiv präparieren, derart, daß sie auf die Probe mit relativ kleinen Reinjektionsdosen (0,005—0,1 ccm) mit typischem, akut letalem Schock reagieren (*Moldovan*, *Zolog* und *Tirica*, Einmalige aktive Sensibilisierung mit besonderen Blutkörperchenarten oder wiederholte aktivpräparierende Injektionen mit jenen Sorten von Erythrocyten, die bei einmaliger Vorbehandlung die Tiere nicht anaphylaktisch machen). Der überempfindliche Zustand ist passiv übertragbar (*Doerr* und *Moldovan*, *Moldovan*, *Zolog* und *Tirica*).

Thomsen sowie *Moldovan*, *Zolog* und *Tirica* stimmen in dem Punkte überein, daß mit Blutkörperchen sensibilisierte Meerschweinchen keine Erscheinungen zeigen, wenn man sie mit dem homologen Serum reinjiziert; als Antigen können daher nur die Zellen der Erythrocytensuspensionen, nicht aber Serumreste, die nicht völlig entfernt wurden, in Betracht gezogen werden. *Cecchini* und *Meda* sprechen dagegen — ohne irgendeinen Beweis zu erbringen — die Vermutung aus, daß *Doerr* und *Moldovan* bei ihren positiv verlaufenen Versuchen über heterologe passive Erythrocytenanaphylaxie durch solche Serumreste getäuscht worden seien, obwohl schon *Schiff* und *Moore* darauf hingewiesen haben, daß diese Vermutung in Anbetracht der kleinen Erythrocytenmengen, durch welche *Doerr* und *Moldovan* akuten Schock und Exitus zu erzielen vermochten (0,001—0,01 ccm, bezogen auf defibriniertes Vollblut), entkräftet wird. Selbst wenn man annehmen wollte, daß die Waschprozedur so unvollkommen war, daß noch 10% Serum in der Erythrocytensuspension zurückblieben, könnten 0,001—0,01 ccm der letzteren nicht mehr als 0,0001—0,001 ccm Serum enthalten, Dosen, welche auch auf Meerschweinchen mit hochgradiger Serumanaphylaxie nicht schockauslösend wirken.

Bei dieser Sachlage kann die erste Aufgabe einer gründlichen Neubearbeitung der Erythrocytenanaphylaxie nur darin bestehen, *daß man die Ergebnisse überprüft, die man erzielt, wenn man die klassischen Versuchsanordnungen (aktives, homolog und heterolog passives Experiment) anwendet und dabei Erythrocytensuspensionen als Antigene benutzt.* Die vorliegende Mitteilung soll vorwiegend diesem Zwecke entsprechen.

I. Einmalige Sensibilisierung mit gewaschenen Pferdeerythrocyten, intravenöse Reinjektion mit Erythrocyten und mit Pferdeserum.

Die Erythrocyten wurden teils aus Zitratblut, teils aus defibriniertem Blute durch 5maliges Waschen mit großen Quantitäten physiologischer Kochsalzlösung gewonnen. Das letzte Waschwasser gab keine Eiweißreaktion mehr (Kochprobe, Essigsäure-Ferrocyankalium). Die Präparierung erfolgte subcutan unter die Brusthaut, die Reinjektion in die linke Vena jugularis; Intervall 21 Tage. Die angegebenen Dosen der Erythrocyten entsprechen den Volumina der der Waschung unterworfenen Blutproben; das Serum stammte aus der gleichen Blutprobe,

welche die zur Reinjektion verwendeten Blutkörperchen geliefert hatte, was nach unseren Erfahrungen nicht ohne Bedeutung ist. Die Citraterythrocyten werden im nachstehenden Protokoll kurz mit Z-E, jene aus defibriniertem Blute mit D-E bezeichnet.

Sensibilisierung am 6. XI. 1923 mit	Reinjektion am 26. XI. mit	Resultat
0,2 ccm Z-E	0,01 ccm D-E	θ
0,2 „ „	0,02 „ „	Krämpfe, schwerste Dyspnöe, überlebt
0,2 „ „	0,02 „ „	fast θ
0,2 „ D-E	0,02 „ „	**† 5 Min., typische Lungenblähung, Ekchymosen.**
0,2 „ „	0,01 „ „	Dyspnöe, sonst θ
0,2 „ „	0,01 „ „	Desgl.
0,3 „ „	0,01 „ „	Dyspnöe, Somnolenz, überlebt
0,4 „ Z-E	0,02 „ „	fast θ
0,4 „ „	0,02 „ „	„ θ
0,4 „ „	0,02 „ „	„ θ
0,4 „ D-E	0,01 „ „	somnolent, überlebt
0,4 „ „	0,02 „ „	**† 4 Min., Lungenblähung, Ekchymosen**
0,4 „ „	0,02 „ „	fast θ
0,3 „ Z-E	0,2 ccm Pferdeserum	**† 7 Min., Lungenblähung**
0,3 „ „	0,1 „ „	leichte Symptome
0,3 „ „	0,1 „ „	θ
0,3 „ D-E	0,5 „ „	fast θ
0,3 „ „	0,2 „ „	**† 2 Min., Lungenblähung, Ekchymosen**

Von 13 mit 0,2—0,4 ccm Pferdeerythrocyten durch einmalige subcutane Injektion aktiv sensibilisierten Meerschweinchen reagierten somit nur 2 (ca. 15%) mit akutem Schocktod und 1 mit charakteristischen, schweren, aber nicht letal ablaufenden Symptomen. Die Versuchsserie lieferte also ein ganz ähnliches Resultat, wie die zitierten Experimente von *Schiff* und *Moore* mit Hammel-, Menschen- und Rinderblutkörperchen; eine bevorzugte Stellung der Pferdeerythrocyten läßt sich aus derselben nicht herauslesen. Wenn *Moldovan*, *Zolog* und *Tirica* schon durch eine einzige präparierende Injektion von Pferdeerythrocyten regelmäßig maximale Anaphylaxie gegen die intravenöse Reinjektion derselben Zellart erzielten, so kann dies entweder nur daran liegen, daß sie im allgemeinen höhere Reinjektionsdosen einspritzten (die Angaben dieser Autoren sind nur summarisch und informieren nicht über Zahl und Art ihrer Einzelversuche), oder man muß annehmen, daß sich die Suspensionen ein und derselben Blutkörperchenart noch in irgendeiner unbekannten Beziehung voneinander unterscheiden können, die vielleicht durch die Individualität des blutspendenden Tieres, durch das Alter der Suspension, durch Verschiedenheiten des Defibrinieraktes usw. bedingt werden.

2 von 5 Tieren reagierten auch auf Serum mit letalem Schock; die wirksamen Reinjektionsdosen waren jedoch so hoch (0,2 ccm), daß sich die Schocktode nach der Reinjektion mit Blutkörperchen (0,02 ccm) nicht durch eine bestehende Serumüberempfindlichkeit erklären lassen. Indes soll zugegeben werden, daß die Seltenheit der positiven Ergebnisse in der ganzen Versuchsserie die Beurteilung der Spezifitätsverhältnisse sehr erschwert. Es galt daher zunächst, *einen konstanten Versuchsausfall* zu erzielen, um sich dadurch die Möglichkeit einer sicheren Auswertung der letalen Reinjektionsdosen für Blutkörperchen und homologes Serum zu verschaffen. Nun ist es bekannt, daß sich Immunitätszustände, wozu ja auch die Anaphylaxie gehört, beträchtlich steigern lassen, wenn man die betreffenden Antigene nicht einmal, sondern *wiederholt unter Einhaltung bestimmter Zeitintervalle* einspritzt; für Anaphylaktogene von schwachem antigenen Vermögen oder für sehr stark verdünnte Anaphylaktogenlösungen ist dieses Verfahren übrigens wiederholt sowohl in älterer wie in neuerer Zeit empfohlen und mit Erfolg angewendet worden (*Uhlenhuth* und *Haendel*, *Briot* und *Aynaud*, *Moldovan*, *Zolog* und *Tirica* u. a.). Es wurden daher in den nächsten Serien die Meerschweinchen *dreimal* subcutan mit Erythrocytensuspensionen vorbehandelt und 10 Tage nach der letzten präparierenden Einspritzung intravenös reinjiziert.

II. Dreimalige Sensibilisierung mit je 0,2 ccm Kaninchenerythrocyten; intravenöse Reinjektion. Versuche, den anaphylaktischen Zustand homolog passiv zu übertragen.

Die Erythrocyten stammten von Kaninchen, die aus der Carotis entblutet wurden. Ein Teil des Blutes wurde in Natriumcitratlösung, der Rest in einem Kolben mit Glasperlen aufgefangen und defibriniert; die aus den beiden Proben durch Waschen gewonnenen Erythrocyten sind in den Protokollen mit Z-E (Citraterythrocyten) und D-E (Erythrocyten aus defibriniertem Blute) bezeichnet. L bedeutet Lungenblähung, H Hämorrhagien, die an der Pleura und auf der Schnittfläche der Lungen der obduzierten Tiere zu sehen waren. Die 3 sensibilisierenden Injektionen wurden am 2., 8. und 14. November, die Reinjektion am 23. November 1923 ausgeführt.

3malige Sensibilisierung mit	Reinjektion mit	Resultat
0,2 ccm D-E	0,002 ccm D-E	Dyspnöe, sonst 0
0,2 „ Z-E	0,005 „ „	schwere Dyspnöe, Juckreiz, Hustenstöße, erholt sich rasch.
0,2 „ „	0,0075 ccm D-E	† 5 Min., L, H
0,2 „ D-E	0,01 ccm D-E	† 5 „ „ „
0,3 „ „	0,01 „ „	† 3 „ „ „
0,3 „ „	0,01 „ Z-E	† 4 „ „ „
0,4 „ Z-E	0,01 „ D-E	† 5 „ „ „

3malige Sensibilisierung mit	Reinjektion mit	Resultat
0,3 ccm Z-E	0,01 ccm D-E	schwerster Schock, fällt in Krämpfen um, erholt sich aber und überlebt.
0,3 „ „	0,01 „ „	† 5 Min., L, keine H
0,4 „ D-E	0,01 „ „	† 4 „ „ „ „
0,4 „ „	0,01 „ „	schwerster Schock, fällt um, geht aber erst nach einer Stunde ein; keine Lungenblähung, keine Hämorrhagien.

Waren also die Reinjektionsdosen nicht zu niedrig bemessen (0,0075 ccm Erythrocytensuspension oder mehr), *so reagierten alle Meerschweinchen ohne Ausnahme mit akut letalem Schock.* (Die zwei Tiere, welche sich trotz schwerster Symptome dauernd oder vorübergehend erholten, waren insofern nicht unbeeinflußt, als vor die Reinjektion ein massiver Aderlaß aus der Carotis eingeschaltet wurde, der in manchen Fällen den folgenden Schock in geringem Maße abzuschwächen scheint; sie stören somit nicht die absolute Konstanz der erzielten maximalen Schockreaktionen.) Sowohl für die Präparierung als für die Reinjektion war es gleichgiltig, ob die Erythrocytensuspensionen aus Citratblut oder aus defibriniertem Blute dargestellt wurden; weder die sensibilisierende noch die schockauslösende Wirkung schien somit von den mit dem Defibrinierakt verbundenen Vorgängen (Fibrinabscheidung, Bildung der sog. „Gerinnungsgifte", Alteration der Erythrocyten usw.) abzuhängen, so daß in den folgenden Versuchsserien von der getrennten Prüfung der Citraterythrocyten abgesehen und nur mehr das aus defibriniertem Blute gewonnene Material als Antigen benutzt wurde. Bei den im akuten Schock verendeten Tieren ergab die Sektion stets *typische Lungenblähung;* das Lungengewebe war nicht ödematös, sondern nur stark lufthaltig und entleerte auf Druck wenig dunkles, flüssiges Blut. Meist fanden sich einzelne Hämorrhagien unter dem serösen Überzug der Lunge, wie auch auf der Schnittfläche; sie waren aber klein, stecknadelkopf- bis höchstens linsengroß und *fehlten bei zwei Meerschweinchen völlig.* Ebenso wurden Blutungen bei dem letzten, erst nach einer Stunde eingegangenen Tier völlig vermißt, obwohl dasselbe auf die Reinjektion mit schweren Schockerscheinungen geantwortet hatte.

Bei den letzten 4 Meerschweinchen der obigen Serie wurde unmittelbar vor der intravenösen Reinjektion ein Aderlaß aus der Carotis gemacht, der 8—12 ccm Blut lieferte. Die aus den Blutproben abgeschiedenen Sera wurden gemischt und zur *homolog passiven Präparierung* von 5 Meerschweinchen verwendet. Eine kleine Partie des Mischserums wurde auch inaktiviert und in derselben der Gehalt an hämolytischen Amboceptoren für Kaninchenerythrocyten bestimmt; die Titration (5% Aufschwemmung von Kaninchenblutkörperchen, 0,05 Meerschweinchenkomplement, 2,5 ccm Reaktionsvolum) ergab:

1 : 50 . . . . . komplette Lyse
1 : 100. . . . . fast komplette Lyse
1 : 200. . . . . keine Lyse

Der passiv anaphylaktische Versuch verlief fast vollkommen negativ:

Meerschw. Nr. 13 erhält am 23. XI. 0,3 ccm nichtinaktiviertes Mischserum ip., nach 21 Stunden 0,02 Kaninchen-E iv.	0
Meerschw. Nr. 14, 0,5 Mischserum ip., nach 21 Stunden 0,02 Kaninchen-E. iv.	0
Meerschw. Nr. 15, 1,0 Mischserum ip., nach 21 Stunden 0,01 Kaninchen-E. iv.	0
Meerschw. Nr. 16, 2,0 Mischserum ip., nach 65 Stunden 0,01 Kaninchen-E. iv.	Dyspnöe, Kaubewegungen, Reiben der Schnauze und Zehen. Erholt sich und überlebt.
Meerschw. Nr. 17, 2,5 Mischserum ip., nach 65 Stunden 0,01 Kaninchen-E. iv.	Heftiger Juckreiz, Dyspnöe, Zuckungen; erholt sich und überlebt.

Es sei speziell hervorgehoben, daß dieselbe Kaninchenblutkörperchensuspension zur Reinjektion der Tiere verwendet wurde, wie bei den aktiv anaphylaktischen Experimenten dieser Serie mit dem einzigen Unterschied, daß die Suspension inzwischen 1—3 Tage im Kühlschrank aufbewahrt worden war; es ist nicht wahrscheinlich, daß der letztgenannte Umstand zu einem Verlust der früher ausgeprägten schockauslösenden Wirkung der Erythrocytenaufschwemmung geführt und das Versagen der passiven Versuchsanordnung verschuldet hat. Eher könnte man daran denken, daß sich das übliche Schema der passiven Serumanaphylaxie auf die Überempfindlichkeit gegen rote Blutkörperchen nicht anwenden läßt und daß es daher unzweckmäßig ist, zwischen die Einverleibung des passiv präparierenden Immunserums und die Reinjektion des zelligen Antigens einen Zeitraum von 21—65 Stunden einzuschalten. *Moldovan* und seine Mitarbeiter stellen sich ja vor, daß die Erythrocytenanaphylaxie auf einer Reaktion von zirkulierendem Antikörper mit den reinjizierten Zellen beruht; dann müßte man das Optimum der Wirkung bekommen, wenn man die beiden Reaktionskomponenten *gleichzeitig* oder *unmittelbar nacheinander* in die Blutbahn bringt. Dieser Überlegung wurde durch eine Variation der eben diskutierter Versuchsserie in folgender Weise Rechnung getragen.

12 Meerschweinchen wurden am 2., 9. und 18. II. 1924 mit je 0,2 ccm gewaschenen Kaninchenerythrocyten subcutan sensibilisiert.

Am 29. II. (nach 11 Tagen) erhielten 5 von diesen Tieren je 0,02 ccm einer Kaninchenerythrocytensuspension intravenös; die Suspension war aus defibriniertem Blute durch sorgfältiges Waschen hergestellt und *dann durch 3 Tage im Kühlschrank aufbewahrt worden, um festzustellen, ob das längere Stehen die schock-*

auslösende Wirkung beeinträchtigt (siehe oben). *Das war nicht der Fall, denn alle 5 Meerschweinchen verendeten 2—5 Minuten nach der Reinjektion im typischen Schock, wodurch auch die Konstanz der positiven Resultate nach 3maliger Sensibilisierung aufs neue bestätigt erschien.*

Die restlichen 7 Meerschweinchen wurden am gleichen Tage (29. II.) entblutet, ihre Sera gemischt und das Mischserum wieder zur homolog passiven Präparierung normaler Meerschweinchen verwendet. Nur erfolgte die Einverleibung des Immunserums diesmal *intravenös* und nicht intraperitoneal, um das Intervall zwischen der Injektion des Antikörpers und jener des Antigens durch Eliminierung der Resorptionszeit beliebig abkürzen zu können. Das Ergebnis war jedoch wieder völlig negativ.

Meerschw. Nr. 20 erhält 2,0 ccm Mischserum iv., *nach 2 Min.* 0,06 ccm Kaninchen-E. in die andere Jugularis . . .	θ
Meerschw. Nr. 21, 2,0 Mischserum iv., nach 2 Min. 0,03 ccm Kaninchen-E. in die andere Jugularvene	θ
Meerschw. Nr. 22, 2,0 Mischserum iv., *nach 3 Min.* 0,03 ccm Kaninchen-E. iv.	θ
Meerschw. Nr. 23, 2,0 Mischserum iv., *nach 86 Min.* 0,06 ccm Kaninchen-E. iv.	θ
Meerschw. Nr. 24, 2,0 Mischserum iv., *nach 4 Std.* 0,06 ccm Kaninchen-E. iv.	Dyspnöe, Hustenstöße, sonst θ
Meerschw. Nr. 25, 2,0 Mischserum iv., *nach 6 Std.* 0,06 ccm Kaninchen-E. iv.	θ
Meerschw. Nr. 26, 2,0 Mischserum iv., *nach 21 Std.* 0,06 ccm Kaninchen-E. iv.	θ
Meerschw. Nr. 27, 5,5 Mischserum iv., *nach 21 Std.* 0,06 ccm Kaninchen-E. iv.	θ
Meerschw. Nr. 28, 5,5 Mischserum iv., *nach 1 Std.* 0,06 ccm Kaninchen-E. iv.	θ

Obwohl das Intervall zwischen 2 Minuten und 21 Stunden vielfach abgestuft wurde und die Dosen des Mischserums, dessen passiv präparierende Fähigkeit geprüft werden sollte, sehr hoch (mit 2,0 bis 5,5 ccm) bemessen waren, reagierte doch kein einziges Meerschweinchen mit unzweideutigen anaphylaktischen Symptomen; dazu kommt noch, daß wir als Antigen dieselbe Erythrocytensuspension benützten, deren kräftig schockauslösende Wirkung kurz vorher an 5 aktiv präparierten Tieren festgestellt worden war. Selbstverständlich folgt daraus nicht, daß die Erythrocytenanaphylaxie überhaupt nicht passiv übertragen werden kann; es wird noch gezeigt werden, wie übereilt ein derartiger Schluß wäre. Wohl aber lehren die negativen Ergebnisse, daß das Serum von Meerschweinchen, die gegen Erythrocytensuspensionen im höchsten Grade aktiv anaphylaktisch sind, keinen Antikörper gegen das betreffende Antigen enthalten muß, daß also die aktive Überempfindlichkeit gegen zellige Antigene durch die Gegenwart von zirkulierendem Antikörper nicht in allen Fällen, die sich im Experiment ergeben können, erklärbar ist. Da aber die Existenz eines spezifischen

Antikörpers allgemein als notwendige Voraussetzung aller anaphylaktischen Reaktionen betrachtet wird, bleibt hier ebenso wie bei gewissen Formen der Serumanaphylaxie kein anderer Ausweg, als den Sitz des Antikörpers in die Gewebe des reagierenden Tieres zu verlegen. Im Sinne der cellulären Theorie läßt sich ferner die Tatsache verwerten, daß in jenen Versuchen, in denen eine passive Anaphylaxie gegen Erythrocytensuspensionen wirklich nachgewiesen werden kann, nach der Zufuhr des Antiserums eine Latenzperiode verstreichen muß, bevor der überempfindliche Zustand in Erscheinung tritt; diese Latenzperiode der passiven Erythrocytenanaphylaxie hat dieselbe Dauer wie jene der passiven Serumanaphylaxie.

III. Heterologe passive Anaphylaxie gegen Pferdeerythrocytensuspensionen. — Latenzperiode. — Unabhängigkeit der passiv präparierenden Wirkung der Immunsera von ihrem Gehalt an hämolytischen Amboceptoren.

4 Kaninchen (H_2, H_3, H_4 und H_5) erhielten wiederholte intravenöse Injektionen von sorgfältig gewaschenen *Pferdeerythrocyten*. Das Immunisierungsschema gestaltete sich wie folgt:

12. II. 1924 je 1,0 ccm Pferdeerythrocyten iv.
18. II. 1924 „ 1,0 „ „ „
25. II. 1924 „ 0,5 „ „ „
2. III. *Erster Probeaderlaß.*
3. IV. 1924 je 0,5 ccm Pferdeerythrocyten iv.
9. IV. *Zweiter Probeaderlaß.*
15. IV. *Entblutung.*

Die Sera des *ersten Probeaderlasses* wurden in der Menge von je 2,0 ccm 4 Meerschweinchen ip. eingespritzt. Keines der Tiere reagierte 24 Stunden später auf die intravenöse Injektion von 0,06 ccm Pferdeerythrocyten. Der Titer der hämolytischen Amboceptoren wurde (nach vorausgegangener Inaktivierung) bestimmt und betrug:

für das Serum von H_2 . . . . 1 : 1600 (1 : 3200 θ)
„ „ „ „ H_3 . . . . 1 : 1600 (1 : 3200 θ)
„ „ „ „ H_4 . . . . 1 : 1600 (1 : 3200 partiell)
„ „ „ „ H_5 . . . . 1 : 3200

Beim *zweiten Probeaderlaß* war der hämolytische Titer *erheblich niedriger*; er belief sich

für das Serum von H_2 auf . . 1 : 160 (1 : 320 ink.)
„ „ „ „ H_3 „ . . 1 : 320 (1 : 640 ink.)
„ „ „ „ H_4 „ . . 1 : 80 (1 : 160 ink.)
„ „ „ „ H_5 „ . . 1 : 80 (1 : 320 ink.)

Wohl aber wirkten 2 Sera passiv präparierend gegen Pferdeerythrocyten, nämlich H_3 und H_4, während H_2 und H_5 unwirksam waren:

Meerschw. Nr. 31 erhält 2,2 ccm Serum H_2 ip., nach 24 Std. 0,03 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ
Meerschw. Nr. 32 erhält 2,2 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Std. 0,03 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 2 Min., L, kein Ödem, keine Blutungen.

Meerschw. Nr. 33 erhält 2,2 ccm Serum H_4 ip., nach 24 Std. 0,03 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 5 Min., völlig typischer anaphylakt. Obduktionsbefund.

Meerschw. Nr. 34 erhält 2,2 ccm Serum H_5 ip., nach 24 Std. 0,03 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ

Um jede Täuschung auszuschließen, haben wir *dieselben Sera am gleichen Tage nochmals und unter Verwendung derselben Erythrocytensuspension geprüft.* Nur erfolgte die Zufuhr der Antisera intravenös, um gleichzeitig über das Vorhandensein und die Dauer der Latenzperiode Aufschluß zu bekommen.

Meerschw. Nr. 35, 2,2 ccm Serum von Kan. H_2 in die rechte Vena jugularis; **2 Minuten später** 0,02 ccm Pferde-E. in die linke Drosselvene . . . . θ
Meerschw. Nr. 36, 2,2 ccm Serum von H_3, sonst wie Nr. 35 . . . . . θ
Meerschw. Nr. 37, 2,2 ccm Serum von H_4, sonst wie Nr. 35 . . . . . θ
Meerschw. Nr. 38, 2,2 ccm Serum von H_5, sonst wie Nr. 35 . . . . . θ

Die Injektion der Erythrocyten wirkte somit nicht, wenn sie schon 2 Minuten nach der Einspritzung des Antikörpers vorgenommen wurde. Nach 5 Stunden war dagegen die passive Anaphylaxie bei den mit den Sera von H_3 und H_4 präparierten Meerschweinchen gut, wenn auch noch nicht maximal entwickelt; H_2 und H_5 vermochten ebensowenig wie vom Peritoneum aus zu sensibilisieren:

Meerschw. Nr. 39, 2,2 ccm Serum von Kan. H_2 rechts iv., **nach 5 Std.** 0,02 ccm Pferde-E. links iv. . Dyspnöe, sonst θ
Meerschw. Nr. 40, 2,2 ccm Serum von Kan. H_3, sonst wie Nr. 39 . . . . . schwerster Schock, agonal, erholt sich aber und überlebt.
Meerschw. Nr. 41, 2,2 ccm Serum von H_4, sonst wie wie Nr. 39 . . . . . † 5 Min., typisch-anaphyl. Obduktionsbefund.
Meerschw. Nr. 42, 2,2 ccm Serum von H_5, sonst wie Nr. 39 . . . . . θ

Wie *Doerr* und *Russ* gezeigt haben, geht die passiv präparierende Wirkung der vom Kaninchen gewonnenen Antisera bei der Serumanaphylaxie im allgemeinen ihrer Fähigkeit parallel, mit den korrespondierenden Antigenlösungen in vitro auszuflocken. Die Theorie von der Identität des anaphylaktischen Antikörpers mit dem Präcipitin und die Hypothese, daß die anaphylaktische Reaktion als eine „Präcipitation in vivo" aufgefaßt werden kann, beruht zum Teile auf diesem allerdings nicht in allen Fällen nachweisbaren Parallelismus. Ob die Antisera, welche gegen Erythrocyten passiv sensibilisieren, ebenfalls Vitroeffekte geben, die man unter Umständen als Maß oder Indicator ihres Gehaltes an anaphylaktischem Antikörper verwenden darf, vermögen wir auf Grund unserer bisherigen Untersuchungen nicht zu entscheiden. Nur soviel scheint festzustehen: *die hämolytischen Amboceptoren,* die man in solchen Antierythrocytensera (nach vorheriger

Inaktivierung) titrimetrisch bestimmen kann, *kommen nicht in Betracht;* das geht ja auch aus den Angaben von *Cecchini* und *Meda*, wie an anderer Stelle bereits betont wurde, hervor. Vielleicht — doch sei diese Vermutung mit allem Vorbehalt ausgesprochen — ist auch für die passiv präparierende Fähigkeit der Antierythrocytensera vom Kaninchen eine gleichzeitig vorhandene *präcipitierende Eigenschaft* charakteristisch oder maßgebend. Bei den Antisera der Kaninchen H_2, H_3, H_4 und H_5 war wenigstens eine gewisse quantitative Beziehung zwischen Präparierungsvermögen und präcipitierender Wirkung auf eine (primitiv hergestellte und zweifellos nicht reine) *Pferdehämoglobinlösung* zu konstatieren:

Pferdeerythrocyten, aus defibriniertem Blute durch gründliches Waschen hergestellt, wurden durch Zusatz von destilliertem Wasser hämolysiert, die Stromata abzentrifugiert und die überstehende Hb.-Lösung durch Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung so weit verdünnt, daß der Hb.-Gehalt dem einer 100fachen Verdünnung von defibriniertem Vollblut entsprach. Von dieser Stammlösung wurden weitere Verdünnungen angelegt und je 1 ccm derselben mit 0,1 ccm der (nichtinaktivierten) Antisera H_2, H_3, H_4 und H_5 gemischt. Ablesung nach zweistündigem Aufenthalt der Röhrchen bei 37° C.

	Hämoglobinverdünnungen:					
Antisera	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200
H_2	+	+	Spur	—	—	—
H_3	+	+	+	+	—	—
H_4	+	+	+	+	+	—
H_5	+	+	+	—	—	—

Die passiv präparierenden Antisera H_3 und H_4 flockten also jedenfalls mit stärker verdünntem Pferde-Hb. als die unwirksamen Sera H_2 und H_5; H_4 war in dieser Beziehung H_3 überlegen, ganz wie im passiv anaphylaktischen Experiment (vgl. die Meerschweinchen 40 und 41).

IV. Kann man die positiven Ergebnisse anaphylaktischer Versuche mit Erythrocytensuspensionen als Überempfindlichkeit gegen homologes Serum deuten?

Zwecks Beantwortung dieser Frage wurden 7 Meerschweinchen mit je 2,0 ccm des Entblutungsserums von Kaninchen H_3 intraperitoneal passiv präpariert und nach 24 Stunden intravenös reinjiziert. Ein Teil der Tiere erhielt fallende Dosen einer Pferdeerythrocytensuspension, der Rest abgestufte Mengen des Pferdeserums, welches *aus der gleichen Blutprobe* wie die Erythrocyten durch Zentrifugieren nach beendeter Defibrinierung gewonnen worden war.

Meerschw.	Nr. 53.	0,02 ccm	Pferdeerythrocyten	iv.	† 4 Min., typischer Befund
„	Nr. 54.	0,01 „	„	„	† 5 „ „ „
„	Nr. 55.	*0,005 ccm*	„	„	† 5 *Min., typischer Befund*
„	Nr. 56.	0,002 „	„	„	θ

Meerschw. Nr. 57.	0,2 ccm	Pferdeserum	† 5 Min.,	typischer Befund
„ Nr. 58.	0,02 „	„		0
„ Nr. 59.	0,01 „	„		0

Die passiv präparierten Meerschweinchen reagierten somit nicht nur auf Erythrocyten, sondern auch auf homologes Serum; doch waren von letzterem Mengen erforderlich, welche in der letalen Dosis der Erythrocytensuspension unmöglich enthalten sein konnten; selbst wenn man die Blutkörperchen gar nicht gewaschen, sondern das defibrinierte Blut als solches injiziert hätte, würde die Rechnung noch immer eine ca. 160fache Differenz ergeben. Diese Gegenüberstellung berücksichtigt allerdings einen Faktor nicht: die in einer Aufschwemmung gewaschener Blutkörperchen zurückbleibenden Serumspuren überziehen auch die Oberflächen der Zellen in dünner Schichte und geraten dadurch in einen *Zustand feinster Verteilung und enormer Flächenentfaltung*. Es wäre — namentlich vom Standpunkte der humoralen Theorie der Anaphylaxie — möglich, daß dieser Umstand eine Intensivierung der Antigen-Antikörperreaktion und des durch sie ausgelösten Schocks zur Folge hat, so daß weit kleinere Quantitäten Antigen genügen als bei der Injektion von Lösungen, die nicht an große Flächen adsorbiert sind. Trifft das zu, dann wären die aus dem obigen Versuch ersichtlichen quantitativen Differenzen kein Hindernis für die Annahme, daß es sich auch bei den durch Erythrocytensuspension getöteten Meerschweinchen nur um eine Anaphylaxie gegen Pferdeserum gehandelt hat. Es lehrt aber eine einfache Überlegung, daß der Verteilungszustand von reinjiziertem Antigen die ihm hier zugedachte Rolle nicht spielen kann. Um das einzusehen, braucht man nur eine Reihe von Meerschweinchen durch eine einmalige subcutane Injektion gleicher Mengen von Pferdeserum aktiv zu präparieren und nach entsprechender Zeit (z. B. nach 21 Tagen) einerseits mit fallenden Dosen Pferdeserum, andererseits mit abgestuften Mengen gewaschener Pferdeerythrocyten (die aus derselben Blutprobe wie das Serum gewonnen wurden) intravenös zu reinjizieren. Man wird in solchen Versuchen wohl nie beobachten, daß die Erythrocytensuspension in besonders kleinen Dosen akut letalen Schock auslöst, sondern sie wird, wenn man nicht Quantitäten einspritzt, die schon normale Meerschweinchen schädigen, überhaupt nicht wirken.

Daß die Oberflächenentfaltung, bzw. die Adsorption an die Oberfläche fein verteilter Partikel, die schockauslösende Wirkung gelöster Serumproteine nicht zu steigern vermag, läßt sich übrigens auch noch durch einen *Modellversuch* demonstrieren.

Eine größere Anzahl Meerschweinchen wurde durch subcutane Injektion von je 0,1 ccm Pferdeserum aktiv sensibilisiert. Nach 21 Tagen wurde die minimale schockauslösende Dosis desselben Pferdeserums durch intravenöse Reinjektion fallender Mengen mit **0,02 ccm** bestimmt.

Nun wurde zu einer Partie des Serums, das vorher mit NaCl-Lösung 10fach verdünnt worden war, feinst verriebener Bolus (weiße Tonerde) zugesetzt und die Suspension wiederholt durchgeschüttelt. Nach scharfem Abzentrifugieren der Boluspartikel ergab die Titration der minimalen schockauslösenden Dosis der überstehenden Flüssigkeit den Wert 1,0 ccm entsprechend **0,1 ccm** Originalserum. Ein Teil des schockauslösenden Serumantigens war somit an die Bolusteilchen fixiert worden.

Die abzentrifugierte Tonerde wurde 3 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und schließlich in Kochsalzlösung aufgeschwemmt, derart, daß 1 ccm der Aufschwemmung 0,1 g Bolus enthielt. In dieser Suspension waren trotz der 3 Waschungen noch immer erhebliche Quantitäten adsorbierten, anaphylaktogenen Serumeiweißes vorhanden, dessen Menge wir dadurch zu ermitteln trachteten, daß wir in einer besonderen Versuchsreihe die aktiv präparierende Fähigkeit der Suspension mit jener des verwendeten Pferdeserums verglichen. Es ergab sich, daß 0,05 ccm Suspension etwa 0,003—0,002 ccm Pferdeserum hinsichtlich der sensibilisierenden Kraft entsprechen, daß also die Suspension ca. 6% *des im Originalserum nachweisbaren Anaphylaktogens in adsorbierter Form* enthielt. Die N-Bestimmung nach *Kjeldahl* lieferte eine damit sehr gut übereinstimmende Ziffer, da sich, nach dieser Methode beurteilt, der Eiweißgehalt auf 6% belief.

Nun wurde die schockauslösende Wirkung der Bolussuspension auf die eingangs erwähnten Meerschweinchen festgestellt, wobei sich allerdings insofern Schwierigkeiten ergaben, als größere Dosen (0,4—1,0 ccm) schon bei normalen Tieren schwere Erscheinungen und oft auch Exitus innerhalb weniger Minuten hervorriefen. Die intravenöse Injektion von 0,3, 0,25 und 0,2 ccm wurde jedoch von normalen Tieren gut vertragen, und *diese Mengen bewirkten auch bei den gegen Pferdeserum aktiv präparierten Meerschweinchen keinen anaphylaktischen Schock*, obwohl sie **0,012 bis 0,018 ccm Pferdeserum** hinsichtlich ihres Gehaltes an anaphylaktogenem Protein gleichzusetzen waren.

Von einer Verstärkung der schockauslösenden Wirkung gelöster Serumproteine durch Adsorption an die Oberfläche fein verteilter Partikel war somit keine Rede. Natürlich darf man die Adsorption an Tonerdeteilchen nicht ohne weiteres dem Zustand gleichsetzen, in dem sich das Serumeiweiß auf der Oberfläche der homologen Erythrocyten befindet; aber es ergaben ja nicht nur die Experimente mit serumbeladenem Bolus, sondern auch jene mit serumumhüllten Erythrocyten die gleichen negativen Resultate, so daß sich beide Versuchsanordnungen gegenseitig stützen. Sie beweisen nicht nur, daß die positiven Ergebnisse der hier mitgeteilten anaphylaktischen Experimente mit artfremden Erythrocyten nicht durch eine unabsichtlich hervorgerufene Serumüberempfindlichkeit vorgetäuscht sein können, sondern sprechen auch dagegen, daß die Anaphylaxie ein rein humoraler Vorgang ist.

Wenn Meerschweinchen, die man gegen Erythrocytensuspensionen aktiv oder passiv präpariert, auch auf große Serumdosen reagieren, so kann das demnach nur folgende Gründe haben. Entweder sind die Antigene der Blutzellen und jene des Serums nicht absolut spezifisch, sondern geben in geringem Grade Verwandtschaftsreaktionen oder es enthalten die Erythrocytensuspensionen minimale Serumspuren, die zwar genügen, um die Bildung von besonderen Antikörpern gegen

Serumeiweiß anzuregen, die aber nachweislich keinesfalls ausreichen, um die schockauslösende Wirkung solcher Suspensionen zu erklären; *diese Wirkung kann vielmehr nur auf Anaphylaktogene bezogen werden, die von den Serumproteinen verschieden sind.* Damit erscheint der Beweis für die Existenz einer echten (aktiven und passiven) Anaphylaxie gegen Erythrocytensuspensionen im positiven Sinne erledigt.

V. Aktive Anaphylaxie gegen Rinderblutkörperchen.

3 Meerschweinchen werden mit 0,2 ccm gewaschenen Rindererythrocyten subcutan sensibilisiert. (Einmalige Präparierung am 17. III.) Reinjektion am 7. IV. (nach 21 Tagen) intravenös mit je 0,02 ccm Rindererythrocyten.

2 Tiere verenden nach 3 resp. 5 Minuten im anaphylaktischen Schock. Sektionsbefund: Maximale Lungenblähung, Lungen fast weiß, *kein Ödem, keine Hämorrhagien.*

Das 3. Meerschweinchen zeigt nur eine deutliche Beschleunigung der Respiration und entleert 3 Minuten nach der Reinjektion Harn, bietet aber sonst keine Symptome, ist schon nach 5 Minuten völlig erholt und überlebt.

Eine primäre Toxizität der Erythrocytensuspension kam also nicht in Betracht, wie auch daraus hervorging, daß zwei normale Kontrolltiere durch die intravenöse Injektion von je 0,02 ccm derselben Rinderblutkörperchenaufschwemmung überhaupt nicht wahrnehmbar beeinflußt wurden.

Auch in den anderen sub 1—4 wiedergegebenen Experimenten findet man genügende Belege dafür, daß die Erythrocytensuspensionen, die zur Reinjektion verwendet wurden, an sich unschädlich waren — wenigstens in den Dosen, die in die Venen der Meerschweinchen eingespritzt wurden.

VI. Verschiedenheit der schockauslösenden Fähigkeiten bei Erythrocytensuspensionen, die von Tieren der gleichen Art gewonnen wurden.

Während das in der Überschrift dieses Kapitels genannte Phänomen bei aktiven Versuchsanordnungen bisher nicht beobachtet werden konnte, wurde es von *Doerr* und *Friedli* (die darüber an anderer Stelle berichten werden) in heterolog passiven Experimenten festgestellt. Ohne der Veröffentlichung dieser Autoren vorgreifen zu wollen, sei hier nur kurz hervorgehoben, daß in diesem Umstande ein Grund für die Mißerfolge, die von anderer Seite registriert wurden, gelegen sein kann. Negative Resultate, die man bei passiv anaphylaktischen Versuchen mit Erythrocytensuspensionen erhält, gewinnen daher nur dann volle Beweiskraft, wenn man sich von der schockauslösenden Fähigkeit der betreffenden Blutkörperchenaufschwemmung an anderen, sei es nun aktiv oder passiv präparierten Tieren überzeugt hat, wie das bei unseren Experimenten (vgl. Kapitel II und III) der Fall war. Diese methodologische Forderung läßt sich einstweilen nur rein empirisch motivieren und steht scheinbar mit dem Begriffe einer Anaphylaxie gegen un-

gelöste Blutkörperchen in Widerspruch. Es ist aber zu bedenken, daß der jeweilige Zustand der Erythrocyten nicht immer der gleiche zu sein braucht[1]) und für den Versuchsausfall entscheidend sein kann; abgesehen davon ist es noch gar nicht sichergestellt, daß gerade die Erythrocyten den wirksamen Bestandteil der Suspensionen darstellen.

Als Beispiel für die ungleichartige schockauslösende Kraft verschiedener Blutkörperchenaufschwemmungen der gleichen Tierart sei nachstehender Versuch wiedergegeben:

Die Entblutungssera der Kaninchen H_3 und H_4 (vgl. Kapitel III) werden 3mal auf ihr passives Präparierungsvermögen untersucht, und zwar am 15. IV., am 16. IV. und am 5. V.; jedesmal wurde eine andere Pferdeerythrocyten-Suspension für die Reinjektionen verwendet.

Versuch vom 15. IV.:

Meerschw. Nr. 203, 1,5 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ

Meerschw. Nr. 204, 2,0 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ

Meerschw. Nr. 205, 1,5 ccm Serum H_4 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ

Meerschw. Nr. 206, 1,5 ccm Serum H_4 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ

Versuch vom 16. IV.:

Meerschw. Nr. 210, 2,0 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . *schwerer Schock*

Meerschw. Nr. 211, 2,0 ccm Serum H_4 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 4 *Min.*

Versuch vom 5. V.:

Meerschw. Nr. 53, 2,0 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 4 Min.

Meerschw. Nr. 54, 2,0 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 5 Min.

Meerschw. Nr. 55, 2,0 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Stunden 0,005 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 5 Min.

Meerschw. Nr. 56, 2,0 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Stunden 0,002 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ

Meerschw. Nr. 305, 2,0 ccm Serum H_4 ip., nach 24 Stunden 0,001 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 5 Min.

Meerschw. Nr. 306, 2,0 ccm Serum H_4 ip., nach 24 Stunden 0,0001 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 5 Min.

Meerschw. Nr. 307, 2,0 ccm Serum H_4 ip,. nach 24 Stunden 0,00002 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ

[1]) So hat *Moldovan* gefunden, daß gewaschene Erythrocyten, die man aus frischem, mit Natriumcitrat ungerinnbar gemachtem Kaninchenblut isoliert hat, für normale Kaninchen bei intravenöser Injektion unschädlich sind. Schüttelt man aber die gewaschenen Erythrocyten mit Porzellanperlen, so vermögen sie die Tiere akut zu töten. Wenn auch diese Beobachtung einen von den anaphylaktischen Reaktionen zunächst abzutrennenden Vorgang betrifft, beweist sie doch, daß ein und dieselbe Erythrocytensuspension infolge eines relativ unbedeutenden mechanischen Eingriffes ihre Eigenschaften einschneidend ändern kann.

Obwohl somit fast alle Tiere *mit gleichen Dosen derselben Antisera* passiv präpariert waren (nur 203, 205 und 206 hatten 25% weniger Antiserum als die übrigen erhalten), reagierten sie auf die Suspension vom 15. IV. gar nicht, auf jene vom 16. IV. ziemlich stark und auf die vom 5. V. optimal. Die Differenzen konnten wohl nur auf der Verschiedenheit der Suspensionen beruhen. Die Ursache dieser Verschiedenheiten kann an dieser Stelle nicht erörtert werden; es sei nur auf ihre Größenordnung hingewiesen, die sich in den tödlichen Minimaldosen ausdrückt: So betrug die kleinste schockauslösende Quantität für die mit Serum H_3 präparierten Meerschweinchen bei der Suspension vom 16. IV. etwas mehr als 0,02, bei der Suspension vom 5. V. nur 0,005 ccm, und die Aufschwemmung vom 15. IV. war höchstwahrscheinlich für vorbehandelte Tiere nicht wesentlich „toxischer" als für normale. Bis auf welche minimalen Werte die letale schockauslösende Dosis einer Pferdeerythrocytensuspension unter Umständen absinken kann, lehren die Tiere 305, 306 und 307, bei denen schon 0,0001 ccm ausreichte, um Exitus innerhalb von 5 Minuten (mit völlig typischem anaphylaktischen Obduktionsbefund) herbeizuführen.

Zusammenfassung.

1. Durch die subcutane Injektion sorgfältig gewaschener, artfremder Erythrocyten läßt sich bei Meerschweinchen eine aktive Überempfindlichkeit gegen die intravenöse Reinjektion des gleichen Materials hervorrufen. Es eignen sich zu derartigen Versuchen sowohl Pferde-, wie auch Kaninchen- oder Rindererythrocytensuspensionen; eine Sonderstellung einer der 3 genannten Blutarten konnte nicht nachgewiesen werden. Die im akuten Schock verendeten Tiere zeigen den für die Serumanaphylaxie typischen Lungenbefund.

2. Zur aktiven Sensibilisierung sind relativ große Mengen der Erythrocytensuspensionen (0,2 ccm) erforderlich. Die einmalige Präparierung wirkt nicht regelmäßig; durch 3 malige subcutane Einspritzungen mit zwischengeschalteten mehrtägigen Intervallen kann jedoch der überempfindliche Zustand konstant und in maximaler Ausbildung erzeugt werden.

3. Um letalen Schock auszulösen, genügen sehr kleine Dosen der Erythrocytensuspensionen (0,01 ccm und weniger, auf die Konzentration der Erythrocyten im defibrinierten Vollblut bezogen).

4. Im Serum der aktiv präparierten Meerschweinchen muß kein anaphylaktischer Antikörper vorhanden sein. Die Existenz von zirkulierendem Antikörper stellt somit auch für diese Form der Anaphylaxie keine notwendige Voraussetzung dar.

5. Immunisiert man Kaninchen mit Erythrocytensuspensionen, so erhält man Immunsera, durch welche man hochgradige passive

Anaphylaxie gegen Suspensionen von Blutkörperchen gleicher Art hervorzurufen vermag. Der anaphylaktische Zustand wird auch hier erst nachweisbar, wenn nach der (intravenösen) Zufuhr des Immunserums eine gewisse Zeit verstrichen ist (Latenzperiode der passiven Anaphylaxie).

6. Die passiv präparierende Fähigkeit der vom Kaninchen gewonnenen Immunsera zeigt keinen Parallelismus mit ihrem Gehalt an hämolytischen Amboceptoren.

7. Die anaphylaktogene (präparierende und schockauslösende) Wirkung der Erythrocytensuspensionen kann nicht darauf beruhen, daß sie Reste von homologem Serum enthalten; sie muß vielmehr auf besondere, von den Eiweißkörpern des homologen Serums verschiedene Antigene zurückgeführt werden, über deren Natur sich vorläufig nichts aussagen läßt.

8. Die schockauslösende Wirkung gelöster Serumproteine läßt sich nicht dadurch verstärken, daß man diese Stoffe auf große Oberflächen feiner Formelemente (Boluspartikel) verteilt, ein Umstand, der als Argument gegen den humoralen Charakter der anaphylaktischen Reaktion verwertet werden kann.

Literaturverzeichnis.

Bradley und *Samsun*, Journ. of biol. chem. **18**, 497. 1914. — *Briot* und *Aynaud*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **74**, 180. 1913. — *Coca, A. F.*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **16**, 47. 1919. — *Cecchini* und *Meda*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., **39**, 434. 1924. — *Demees, O.*, La cellule **24**, 423. 1907. — *Doerr*, Allergie und Anaphylaxie. In Kolle-Wassermanns Handbuch. 2. Aufl. 2. Bd. 1913. — *Doerr, R.*, Weichardts Ergebnisse. Bd. I. 1914. — *Doerr*, Weichardts Ergebnisse. Bd. 5. S. 71. 1923. — *Doerr* und *Moldovan*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., **5**, 161. 1910. — *Doerr* und *R. Pick*, Biochem. Zeitschr. **50**, 129. 1913. — *Heidelberger* und *Landsteiner*, Journ. of exp. med. **38**, 561. 1923. — *Hektoen* und *Schulhof*, Journ. of infect. dis. **31**, 32. 1922. — *Higashi, S.*, Journ. of biochem. **2**, 315. 1923. — *Ide, M.*, La Cellule **20**, 263. 1902. — *Klein*, Wien. klin. Wochenschr. 1905, S. 1055 und Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **39**, 303. 1908. — *Leblanc, A.*, La Cellule **18**, 337. 1901. — *Leers*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **54**, 362. 1910. — *Memee, F. R.*, Journ. of infect. dis. **31**, 455. 1922. — *Moldovan, Zolog* und *Tirica*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **89**, 341. 1923. — *Schiff* und *Moore*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., **22**, 618. 1914. — *Thomsen, O.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., **3**, 539. 1909. — *Uhlenhuth* und *Haendel*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch u. exp. Therapie, Orig., **4**, 761. 1910. — *Zinsser* und *Parker*, Journ. of exp. med. **26**, 411. 1917.

Auch an dieser Stelle möchte ich meinem Lehrer, Herrn Professor R. Doerr, für seinen Rat und Hilfe bei meiner Arbeit meinen besten Dank aussprechen.